

Prevenção da reestenose pós-angioplastia coronária: mito ou realidade?*

Prevention of restenosis after coronary angioplasty: myth or reality?*

Edson Guilherme dos Santos Filho** Guilherme Lozi Abdo**
Milton Orel** Carlos Gun***

Santos Filho EF; Abdo GL, Orel M, Gun C. Prevenção da reestenose pós-angioplastia coronária: mito ou realidade? Rev Med (São Paulo) 2002 jan./dez.;81(1/4):31-41.

RESUMO: A doença arterial coronária é a principal causa de óbito em ambos os sexos em nações industrializadas. A maioria destas mortes ocorre devido à aterosclerose das artérias coronárias. A medida terapêutica mais eficaz para a aterosclerose obstrutiva é a Angioplastia Percutânea Transluminal Coronária (APTC) com a utilização de stent. Entretanto, esta terapia vem encontrando limitações em seu sucesso, pois em 30 a 50% dos casos de implantação de stent ocorre a principal complicação deste procedimento – a reestenose. Inúmeros fármacos têm sido testados com o propósito de prevenir o processo reestenótico, porém o sucesso foi pequeno quando comparado às taxas de reestenose encontradas. Estes fármacos podem ser divididos em dois grupos, os de ação sistêmica e local. Os sistêmicos não apresentaram resultados satisfatórios, uma vez que as taxas variaram de 9,5 a 40% na prevenção da reestenose. Já as drogas de liberação local, através do revestimento de stent com substâncias liberadas lentamente, os resultados foram significativos. Os principais fármacos estudados neste grupo incluem a Rapamicina e Paclitaxel. Este obteve resultados importantes na proliferação das camadas íntima e média, alcançando taxa de reestenose de 4%. Já a Rapamicina, através da inibição da proliferação de células musculares lisas tem importante papel na prevenção da neoformação intimal, confirmado através da realização de estudos randomizados e duplo-cegos (RAVEL), nos quais constatou-se taxa de reestenose nunca antes observada na cardiologia intervencionista – 0%. Apesar de resultados promissores, há necessidade de maiores estudos clínicos para definir a real efetividade desta droga na prevenção da reestenose pós APTC.

DESCRIPTORES: Coronariopatia/prevenção & controle; Coronariopatia/mortalidade; Coronariopatia/terapia; Arteriosclerose coronariana/fisiopatologia; Angioplastia com balão/método; Imunossuppressores/uso terapêutico

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária (DAC) constitui uma das doenças mais importantes em nações industrializadas, como nos EUA em termo de morbidade e mortalidade, no qual é responsável por metade de 1 milhão de mortes das doenças

cardiovasculares e é a causa principal de óbito em ambos os sexos, tendo como manifestações clínicas a angina estável e instável, o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva e a morte súbita. A cada ano, cerca de 1,5 milhões de

* Prêmio Monografias - XXI COMU Congresso Médico Universitário da FMUSP.

** Acadêmicos do 4º Ano da Faculdade de Medicina de Santo Amaro.

*** Prof. Titular da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Santo Amaro (orientador).

Endereço para correspondência: Guilherme L. Abdo, Rua Inhabú, 1325 Apto. 53 - CEP: 04520-14 São Paulo, SP.

americanos sofrem infarto agudo do miocárdio (IAM) e quase todos são devido à aterosclerose das artérias coronárias¹.

Nos EUA, cerca de 45% dos IAM ocorrem em indivíduos com idade superior a 65 anos. Já nos indivíduos abaixo de 55 anos que vão a óbito devido à DAC, 37% são do sexo masculino e 29% do sexo feminino. Com isso, estima-se que U\$ 50 a U\$ 100 bilhões por ano são gastos em intervenções médicas e salários perdidos⁸.

Embora rara em homens brancos jovens, a doença é uma das principais causas de morte em mulheres de 35 a 44 anos. A mortalidade da DAC aumentou rapidamente, de modo que por volta de 55 a 64 anos, 35% de todas as causas de mortes entre mulheres, são devido a esta causa. Entre os brancos, em 1979, a taxa de mortalidade masculina pela DAC era 5,2 vezes maior do que a feminina nas idades de 35 a 44 anos, e era 2,4 vezes tão grande nas idades de 65 a 74 anos, ao passo que entre os não brancos as respectivas proporções eram 2,8 e 1,6. Como uma aproximação, as taxas femininas ficam abaixo das masculinas por cerca de 10 anos entre brancos e por cerca de 7 anos entre os não brancos⁸.

Desde 1968 os homens não brancos têm tido taxas mais altas até a idade de 65 anos. As mulheres não brancas têm sido propensas a ter taxas mais altas do que as brancas.

As variações climáticas também têm sido implicadas em algum grau: extremos de temperatura e nevadas têm sido relacionadas às taxas de mortalidade aumentada. A altitude, por via direta ou indireta através de outros fatores, pode desempenhar um papel - as áreas mais altas tendem a ter taxas mais baixas de DAC¹.

As taxas de mortalidade devido a DAC caíram 54% no período compreendido de 1963 a 1990. No período de 1982 a 1992, houve um declínio de 31% nas taxas de IAM, pois coincidiu com esforços nacionais para redução do tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipercolesterolemia. Além disso, houve melhorias na detecção da HAS bem como novos métodos clínicos e cirúrgicos para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade dessa doença⁸.

A causa mais comum da doença arterial coronária é a aterosclerose dos vasos coronarianos epicárdicos. Esta consiste em um processo patológico progressivo que se inicia geralmente na infância e produz manifestações clínicas na idade adulta média a tardia. É um processo multifatorial, que ocorre nas células da musculatura lisa da íntima da artéria afetada podendo levar à seqüelas clínicas. A forma e o conteúdo das lesões avançadas de arteriosclerose demonstram ser o resultado de três processos biológicos fundamentais, que são: acúmulo das células de músculo liso da íntima, associado ao

número variável de macrófagos e linfócitos T; formação de grandes quantidades de matriz de tecido conjuntivo e acúmulo de lipídeos (ésteres de colesterol) no interior das células.

Muitos outros fatores contribuem para sua patologia como idade avançada, o sexo e a predisposição genética, que são fatores inalteráveis. Os principais fatores de risco que levam a aterosclerose são: dislipidemia, HAS e tabagismo. Há outros fatores de risco como sedentarismo, obesidade, homocisteinemia, consumo de álcool e fatores psicológicos (personalidade e comportamento), contraceptivos orais e menopausa¹.

Embora incomum, há causas não ateroscleróticas como embolia coronariana, traumatismo das artérias coronarianas (penetrantes ou não), várias formas de arterite, (sífilis, poliarterite nodosa, doença de Takayasu, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide) radioterapia, trombose coronariana *in situ* (policitemia vera, trombocitose e coagulação intravascular disseminada) e cocaína¹.

Existem ainda causas não obstrutivas de cardiopatia isquêmica como hipotensão, anemia, intoxicação por monóxido de carbono, aumento de tensão mural, diminuição da pressão de perfusão diastólica e/ou hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Um dos principais tratamentos da aterosclerose coronariana obstrutiva é a angioplastia percutânea transluminal coronária (APTC) com o uso de stents (malha metálica tubular e fenestrada com vários tipos de configurações possíveis que exerce uma força radial adequada com função de amenizar a retração aguda ou crônica da parede do vaso, dinamizando o fluxo sanguíneo) (Figura 1).

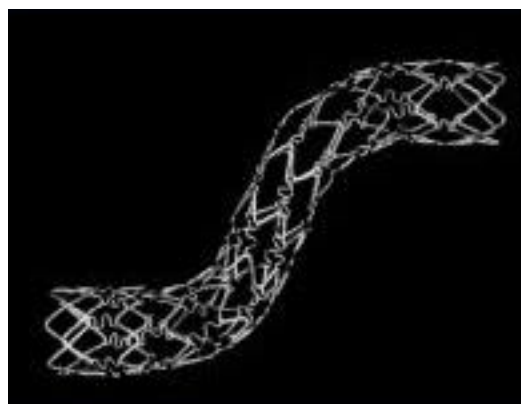


Figura 1 - Modelo de um stent de aço inoxidável.

Entretanto, o sucesso a longo prazo do stent coronariano foi limitado pela reestenose. Isto representa um grande problema à medida em que o número absoluto de lesões reestenóticas pós APTC, têm sido constantemente aumentado, em paralelo com o número de procedimentos de stents.

Histórico

A maior expressão do uso de catéteres como instrumento para diagnóstico das doenças cardíacas surgiu com a cardiologia intervencionista. Cournand e Rangers⁵ e outros descreveram primeiro a utilidade potencial da cateterização das cavidades cardíacas direitas em 1941, conduzindo a um período em que a cateterização cardíaca era utilizada para a avaliação de alterações congênitas e reumáticas.

A moderna era da intervenção cardiovascular começou com o desenvolvimento do catéter com balão de duplo lúmen realizado por Gruentzig¹², com o qual a dilatação das lesões arteriais nos vasos ilíacos e femorais pôde então ser realizada com segurança e com altos índices de sucesso. A miniaturização desse sistema de catéter com balão levou à realização da primeira angioplastia coronária transluminal percutânea (APTC), realizada por Gruentzig¹² em setembro de 1977 em Zurique, quando foi dilatada com sucesso uma estenose grave, levando a resolução mantida da estenose em um mês de acompanhamento angiográfico¹⁷.

A partir da utilização inicial da angioplastia por balão para o tratamento da doença arterial coronária em seres humanos em 1977, tem havido um crescimento explosivo no campo da cardiologia intervencionista. O papel da terapêutica farmacológica associada na prevenção de complicações isquêmicas tem sido bem estabelecido com avaliações em andamento de vários e promissores novos agentes.

Fisiopatologia da reestenose pós APTC

Uma das principais complicações após realização da Angioplastia Percutânea Transluminal Coronária (APTC) é a reestenose. Esta se define por dois critérios: clínico e angiográfico. Clinicamente, entende-se reestenose como o ressurgimento de sintomas ou modificações em exames complementares, (principalmente teste ergométrico e cintilografia) que demonstrem a presença de isquemia miocárdica nos seis meses posteriores ao procedimento. A correlação entre manifestações clínicas e diminuição do calibre arterial é comprovada em cerca de 70% dos casos. Já o critério angiográfico, possui 2 tipos de conceitos. O primeiro, e mais antigo, dizia ser a reestenose uma redução maior do que 50% da luz do vaso nos seis primeiros meses após realização da angioplastia. O conceito atual, feito pela *National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Registry – NHLBI*, diz ser a perda igual ou maior do que 50% do ganho inicial em relação ao diâmetro obtido pela Angioplastia, e não existe um prazo para que isto aconteça^{4,12,22}.

Segundo pesquisa realizada por Serruys et al.²⁹,

o período de tempo em que a reestenose ocorre pode ser bem delimitada, começando logo após a angioplastia, com pico ao redor do segundo e quarto meses, e um platô a partir do sexto mês, porém, estes períodos ainda não foram incorporados na definição oficial e atual.

A incidência de reestenose após a realização do procedimento de APTC está situada entre 30 a 50%^{1,22}.

Existem alguns fatores preditivos para a ocorrência de reestenose, embora a não ocorrência deles não significa inexistência deste processo. Dentre eles, existem os chamados fatores clínicos – caracterizados por sexo masculino, presença de angina instável, diabetes e tabagismo; fatores intrínsecos da lesão – caracterizados por presença de estenoses mais graves nas coronárias (também conhecido como tipo rosário), doença multiarterial, lesões de óstio, lesões localizadas no segmento proximal arterial, presença de vasos de menor calibre e por último, pacientes que já sofreram mais de uma reestenose; fatores técnicos – caracterizados por presença de resultado subótimo da dilatação (causado por relação inadequada entre o diâmetro do balão de angioplastia e o da artéria ou também pela presença de placas fibrosas que apresentam retração elástica imediata, diferentemente do que ocorre com a placa gordurosa) e a presença de dissecção angiograficamente visível que demonstra existir um importante descolamento da placa de ateroma, o que irá facilitar a formação de coágulos e futura deposição de plaquetas no local.

O diagnóstico de reestenose pós APTC pode ser feito pelo ressurgimento de manifestações clínicas (principalmente *angina pectoris*) e de alterações sugestivas de isquemia miocárdica em exames complementares nos seis primeiros meses posteriores ao procedimento. A reestenose anatômica deve ser confirmada por cinecoronariografia.

O processo etiopatogênico da reestenose é complexo e multifatorial. Dentre estes fatores, se destacam a hiperplasia da camada íntima arterial e ao chamado remodelamento geométrico.

O processo de hiperplasia intimal (Figura 2) se inicia no ato da angioplastia, pois no momento da dilatação da área obstruída, uma lesão da parede deste vaso ocorre.

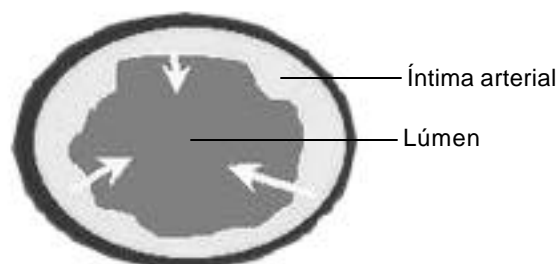


Figura 2 - Esquema da retração elástica da parede arterial.

Este trauma arterial se caracteriza por fratura da placa aterosclerótica, descolamento da camada íntima e ruptura da média. Estes três processos, juntos, promovem a temida agregação plaquetária, que resulta em trombose local. A partir daí, ocorre uma proliferação celular, devido à reação inflamatória que se inicia, e, portanto, se tem a presença de infiltrado leucocitário com monócitos e macrófagos. Estes liberam fatores de crescimento e fator de agregação plaquetária (PDGF), e, assim, novas plaquetas migram para o local, piorando o processo. Após estes eventos, se observa uma transformação de células musculares lisas arteriais, que migram da camada média para a íntima, e lá, se reproduzem, sintetizando grande quantidade de matriz extracelular. As células musculares da parede vascular normal têm pequena capacidade de proliferação e secreção, mas, após sua transformação, comportam-se de maneira oposta, isto é, migrando através das fraturas da lâmina elástica interna para a íntima.

Já o processo de remodelamento geométrico, que possivelmente é o principal mecanismo de perda da APTC bem sucedidas a curto e médio prazos, envolve fenômenos plásticos e estruturais da parede arterial.

Os fenômenos plásticos, responsáveis por 40% das reestenoses após APTC também são conhecidos como *elastic recoil* (retração elástica da parede vascular) (Figura 3).

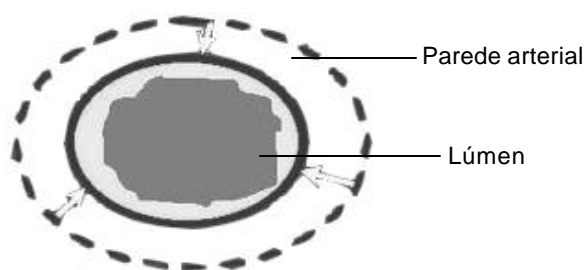


Figura 3 - Esquema da retração elástica da parede arterial.

Ela ocorre desde os primeiros minutos até algumas horas após a dilatação (por isso este fenômeno é conhecido como remodelamento agudo). Quando o balão é inflado, a parede arterial é estirada, e, por ser muito elástica retorna rapidamente ao seu diâmetro original ou próximo dele. Esta é a função do *stent* que pode ser colocado durante a angioplastia, e que tenta (nem sempre com sucesso), bloquear a força radial centrípeta gerada pela parede arterial, e assim, evitar a reestenose (Figura 4).

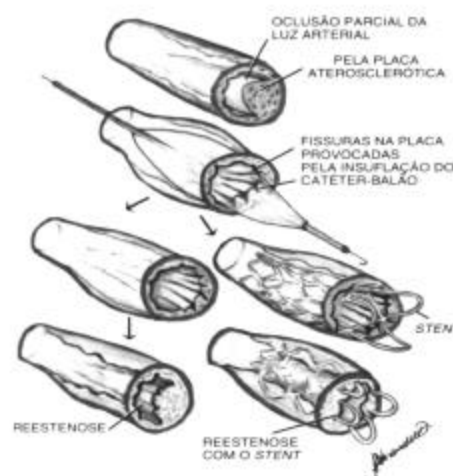


Figura 4 - Etiopatogenia da reestenose após angioplastia por cateter-balão com e sem stent (Fonte: Porto CC, Porto AL).

Os fenômenos estruturais são caracterizados pelas mudanças desencadeadas na estrutura da artéria após dilatação pelo balão, onde se observam mudanças radicais na arquitetura parietal, reorganizações estas que muitas vezes comprometem a luz arterial, e assim, diminuem o calibre do vaso. Este remodelamento não segue padrões definidos. Em animais, ocorre apenas após semanas da APTC, e por isso este fenômeno é conhecido como remodelamento crônico^{4,17,22,29}.

PREVENÇÃO DA REESTENOSE - FÁRMACOS UTILIZADOS

Inicialmente, foram testados fármacos com o intuito de prevenir o processo de reestenose pós APTC sob diversos mecanismos de ação. Porém, como será visto a seguir, não se obtiveram resultados totalmente eficazes. Uma explanação proposta para isto é que agentes administrados sistemicamente não conseguem alcançar concentrações suficientes em artérias lesadas. Isto impacta significativamente no processo de reestenose. A administração local das drogas oferece vantagens. A liberação sistêmica é mínima e pode reduzir os riscos de toxicidade. A liberação local das drogas é capaz de alcançar altas concentrações tissulares.

Um dos objetivos principais para a prevenção da reestenose seria a administração local de fármacos, através do revestimento de stents com substâncias que fossem liberadas lentamente, prevenindo assim a hiperplasia neointimal, responsável pela reestenose tardia.

De modo didático pode-se dividir estes fármacos em 2 grandes formas de utilização.

Fármacos com ação sistêmica

Probucol

Potente antioxidante, que assim, realiza o controle do *stress* oxidativo que ocorre durante a APTC, diminuindo a disfunção endotelial. Notou-se um aumento no diâmetro luminal mínimo com o uso desta droga (Figura 5). Foi conseguida uma taxa de reestenose de cerca de 15 a 20% após sua administração. Ela possui um bom efeito em coronárias de pequeno diâmetro (menores de 3 mm)^{27,28}.

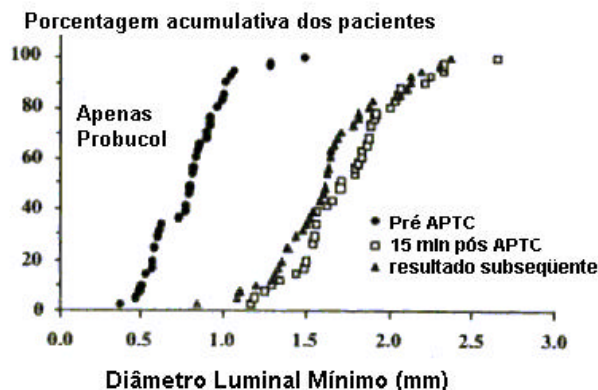


Figura 5 - Curva de distribuição cumulativa do diâmetro mínimo luminal antes e 15 minutos depois da APTC com uso de Probucol (Adaptado de Rôdes J, Côté G, Lespérance J).

Cilostazol

Cilostazol é um potente inibidor da fosfodiesterase, o qual possui um efeito antiplaquetário e também antiproliferativo em células musculares lisas de vasos. Esta droga inibe seletivamente a fosfodiesterase tipo III, e leva a um nível maior de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) dentro das plaquetas, o que reprime a atividade plaquetária. Também tem sido relatado ser o cilostazol um potente vasodilatador de músculo liso vascular e inibidor do crescimento de células musculares lisas de ratos *in vitro* (através da incorporação da H-timidina ao DNA). Pode também acelerar a regeneração do endotélio após lesão vascular, atenuando o crescimento da íntima após angioplastia coronariana.

Os estudos demonstram que este fármaco pode ter um potencial em animais na redução da reestenose após APTC (taxa de reestenose de 30%). Porém, em humanos, pode não oferecer bons efeitos na prevenção deste processo^{4,24,28}.

Pravastatina

A pravastatina é um inibidor da 3-hidroxi-3-

metilglutaril coenzima A (HMGCoA), gerando efeitos benéficos na prevenção de eventos cardiovasculares.

Os estudos indicam que o tratamento com esta droga reduz a perda luminal dois anos após APTC, com uma taxa de 32,2% de reestenose²¹.

Hirudina

Peptídeo simples derivado do *Hirudo medicinalis* contendo 65 aminoácidos com potente ação anticoagulante.

É tido como um direto inibidor da trombina, prevenindo a formação de trombos após injúria arterial. A hirudina pode inibir a reestenose pós APTC por reduzir a formação da neointima vascular. Isso porque a trombina além de ser um potente inibidor plaquetário, participa de vários mecanismos celulares que envolvem o processo de reestenose, como migração e proliferação de células musculares lisas do vaso, além disso, o trombo também pode contribuir para a proliferação celular.

A hirudina reduz a reestenose após APTC em artérias femorais arterioscleróticas em coelho, e em outros experimentos demonstrou ter efeitos controversos em porcos, pois ora inibia, ora não possuía efeito sobre a formação intimal.

Assim, a hirudina estudada em porcos, em uma dosagem apropriada e com administração prolongada obteve uma taxa de reestenose de 40%. Os efeitos e a inibição da reestenose pós APTC da hirudina em humanos merece mais estudo⁹.

Argatroban

O argatroban é um derivado da arginina, cujo efeito é inibir competitivamente a ativação plaquetária induzida pela trombina.

No experimento de Toshio et al.¹⁵, foi utilizado um catéter com balão inflável revestido com hidrogel e este foi colocado em contato com solução salina de argatroban (1 mg/mL) durante 60 segundos, e em seguida introduzido na artéria carótida comum de 50 ratos divididos em grupo controle e tratados com argatroban. Duas horas após o experimento, as artérias tratadas já mostraram menor adesão plaquetária do que o grupo controle.

O experimento demonstrou que o argatroban pode diminuir a hiperplasia da íntima após a introdução do balão de angioplastia, e assim, evitar de certa forma a ocorrência de reestenose.

Além de testes em ratos, foram feitos estudos clínicos em 18 pacientes com lesões coronárias e que utilizaram argatroban em suas angioplastias coronarianas transluminais percutâneas eletivas. Nestes, a taxa de reestenose foi menor do que 11,1%, bem abaixo dos 41,4% do grupo controle, isto é, sem o uso da droga (Figura 6). Além disso, não foram

observados efeitos colaterais consideráveis nos tratados.

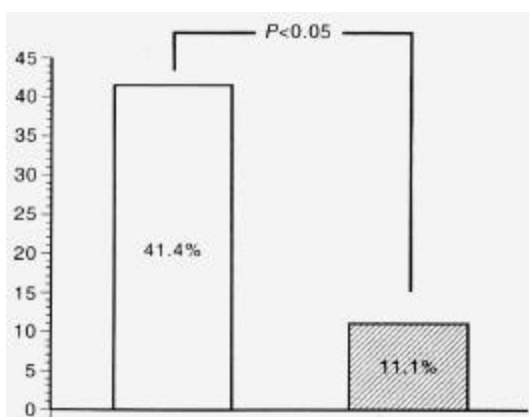


Figura 6 - Análise angiográfica da reestenose tardia.

A conclusão do estudo de Toshio et al.¹⁵ foi a de que o argatroban administrado localmente no mesmo momento da realização da angioplastia coronariana promove diminuição da deposição plaquetária, diminuição da proliferação das células musculares lisas vasculares (hiperplasia intimal) na carótida de ratos, e diminui de forma considerável a taxa de reestenose em humanos¹⁵.

Amlodipina

Importante bloqueador de canal de cálcio (dihidropiridina), este fármaco possui efeitos vasodilatadores sustentados e alivia espasmos coronarianos, o que pode reduzir a perda luminal e as complicações clínicas após APTC. Tem sido demonstrado que bloqueadores de canais de cálcio do tipo dihidropiridina inibem a agregação plaquetária em humanos, e dados experimentais indicam que eles exercem efeitos inibitórios na proliferação de células musculares lisas. Essas ações parecem possíveis em termos de redução de espasmos e retração induzida pela angioplastia.

Apesar da taxa de reestenose de 15% contra 30% do grupo controle (placebo), a terapia com amlodipina, iniciada duas semanas antes da APTC, não reduz a perda luminal, mas a incidência de eventos clínicos adversos maiores e a necessidade de novas angioplastias foram significativamente reduzidas durante os quatro meses seguidos da APTC, comparado com placebo¹⁶.

Além de drogas isoladas para o combate da reestenose pós APTC, tentou-se também realizar associações das mesmas.

Probucol + cilostazol

Esta combinação é estudada com o intuito de evitar a reestenose pós-instalação de stent. O

probucol e cilostazol associados suprimem a proliferação de células musculares lisas dos vasos, através de mecanismos diferentes que previnem a regeneração da íntima. O decréscimo da perda luminal arterial após APTC foi de $1,04 \pm 0,57$ mm para os pacientes controle; $0,88 \pm 0,82$ mm para os pacientes tratados com probucol; $0,61 \pm 0,59$ mm para os tratados com cilostazol e de $0,40 \pm 0,52$ mm para os pacientes tratados com a combinação das duas drogas.

O uso apenas de probucol quando comparado à associação das drogas não obteve taxa de reestenose satisfatória, provavelmente porque o efeito com probucol tem início mais tardio. Já a associação é capaz de ter seu efeito supressor de células musculares da íntima por um período menor após a administração.

Houve uma taxa de reestenose de 9,5% para as duas drogas agrupadas, contra 12,5% para o cilostazol, 26,7% para o probucol e 31,7% para o grupo controle.

Portanto pode-se ver a significativa eficácia na redução luminal destas drogas associadas em relação a outros tipos de drogas²⁴.

Probucol + multivitaminas

As multivitaminas (beta-caroteno, vitamina C e vitamina E) assim como o probucol são potentes antioxidantes e reduzem significativamente a reestenose pós APTC, uma vez que diminuem a perda luminal após esse procedimento.

Estudos demonstraram uma taxa de reestenose de 20% só com probucol, e de 28,6% quando associado a multivitaminas, com perda luminal de $0,12 \pm 0,34$ mm e $0,25 \pm 0,43$ mm respectivamente²⁷. O diâmetro luminal mínimo observado após o uso desta combinação aumentou, porém mostrou-se inferior quando comparado com a administração apenas de probucol (Figura 7). Assim conclui-se que a combinação não é adequada²⁷.

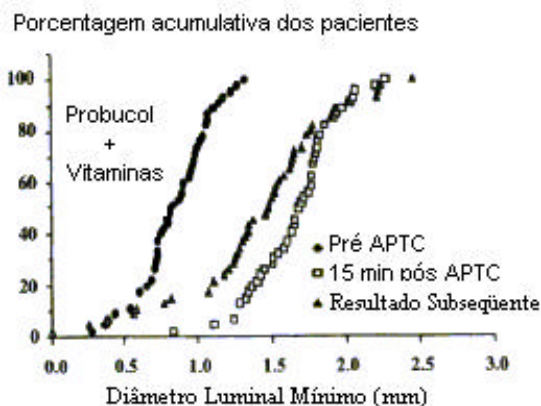


Figura 7 - Curva de distribuição cumulativa do diâmetro mínimo luminal antes e 15 minutos depois da APTC com o uso do probucol e multivitaminas (adaptado de J Rodés).

Probucol + lovastatina

A combinação da lovastatina, a qual possui ação de diminuir o LDL sérico, associada ao probucol (prevenção da oxidação do LDL), reduz efetivamente os níveis de lipídeos, mas mostrou-se ineficaz na prevenção da reestenose e eventos cardíacos recorrentes nos 6 primeiros meses após APTC²³.

De forma resumida, conclui-se que a grande maioria dos fármacos utilizados por via sistêmica não foi capaz de reduzir de modo satisfatório o fenômeno de reestenose pós APTC.

Estudos mais recentes demonstraram drogas com maior efetividade na prevenção da reestenose como o Paclitaxel e principalmente a Rapamicina, liberadas localmente no momento da realização da APTC através do uso de stents recobertos por polímeros que contém os fármacos.

FÁRMACOS COM AÇÃO LOCAL (STENTS RECOBERTOS)

Paclitaxel

Uma das principais drogas que vêm sendo estudadas segundo seu possível efeito benéfico na redução da reestenose pós angioplastia coronariana é o paclitaxel, originalmente isolado da casca de uma árvore do Pacífico (*Taxus brevifolia*), sendo um composto diterpenóide, presente como substância ativa no medicamento antineoplásico Taxol (usado principalmente no combate aos cânceres de mama e útero). Possui característica de ser altamente lipofílico (passa facilmente pela barreira hidrofóbica da membrana celular) e muito pouco solúvel em solução aquosa (o que diminui a perda de sangue durante cateterização e facilita a incorporação tecidual da droga após o contato desta com a parede arterial), e assim torna-se um excelente candidato a obter efeitos locais sustentados (com uso de *stent*) e com deposição prolongada em vasos ateroscleróticos. Uma fração significativa pode ficar retida na membrana lipídica, e se tornar um depósito da droga a ser liberada aos poucos e continuamente¹⁴.

O paclitaxel age sob diversos mecanismos de ação, mas basicamente interfere na migração e proliferação celular ao promover estabilização dos microtúbulos (que são importantes no citoesqueleto, especialmente no fuso mitótico), paralisando assim as divisões mitóticas (inibindo predominantemente as fases G0/G1 e G2/M do ciclo celular² e retardando a migração celular⁶. Com isto e também sob atividade de outros métodos ocorre interferência na capacidade celular de manter a forma, movimento, transporte e transmissão de sinais intracelulares.

Outro mecanismo de ação importante desta

droga é o seu efeito nas células inflamatórias presentes no local da injúria. Os macrófagos e monócitos aumentam a produção de substâncias vasodilatadoras, como óxido nítrico (NO), prostaglandina e diversas outras citocinas⁶.

No estudo realizado pela escola médica de Harvard, Massachusetts⁶, observou-se que após sete dias da lesão em artérias ilíacas de coelhos (desnudamento endotelial) e usando-se *stents* cobertos com paclitaxel, houve uma redução da proliferação das camadas íntima e média, e com isto, virtualmente eliminou-se o estreitamento intimal (Figura 8). A organização celular neste mesmo período não ocorreu, a lâmina elástica interna permaneceu amplamente exposta (e não coberta por neoíntima) apenas com células inflamatórias aderentes no local. Este efeito foi observado presente em 7, 28, 56 e 180 dias, quando foram feitas as medições. Em 180 dias, o paclitaxel não estava mais presente no local, porém, seus efeitos permaneceram, como já relatados. Em pesquisa realizada pelo departamento de Cardiologia e Cirurgia da Universidade de Tübingen, na Alemanha², o paclitaxel promove uma redução dose-dependente na proliferação e migração das células musculares lisas vasculares humanas *in vitro*. Em estudos realizados em coronárias de porcos^{7,13,14}, a aplicação local também produz um efeito dose-dependente na inibição da formação da neoíntima durante quatro semanas verificadas.

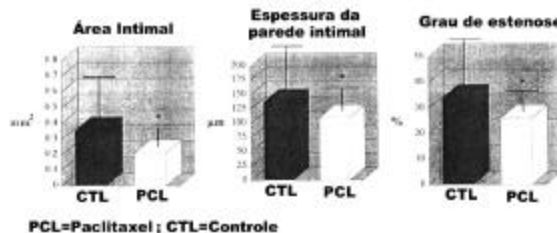


Figura 8 - Resultados dos exames histopatológicos quantitativos do estudo *in vivo*. A área intimal, a espessura da parede intimal e grau de estenose mostram diferenças importantes entre o grupo controle e o tratado com Paclitaxel (Adaptado de Dorothea²).

No estudo alemão já citado¹⁴, demonstrou-se que com o uso de *stent* poliméricos cobertos com esta droga promoveram-se efeitos colaterais de toxicidade importantes, como deposição de fibrina, hemorragia intimal, proliferação das células da íntima e inflamação da adventícia e também da íntima. Estes sinais desapareceram após 90 dias, mas a supressão do crescimento neointimal também não estava mais presente. Por isto, em estudos mais recentes, utilizam-se *stents* não poliméricos, pois assim muitos desses efeitos não desejados podem

não mais ocorrer. Isto foi realizado pela **ASian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT²⁶)**, na qual se obteve taxa de reestenose em indivíduos que foram submetidos à introdução de stent não poliméricos cobertos com Paclitaxel de 4%. Além disso, neste mesmo estudo, mostrou-se resultados angiográficos mais favoráveis após 6 meses, aumento do volume intimal, e redução da hiperplasia intimal (Figura 9).

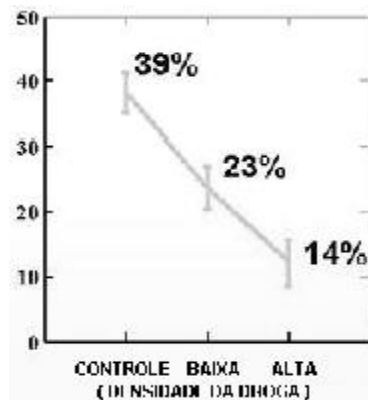


Figura 9 - Resultados após seis meses do uso de Paclitaxel (Adaptado de ASPECT²⁶).

Rapamicina

A Rapamicina descoberta em 1974 por Wyeth-Ayerst (enquanto filtrava produtos de fermentações), é um efetivo e potente imunossupressor macrolídeo, produzido pelo *Streptomyces hygroscopicus* isolado de uma amostra de soja coletada na ilha de Rapa Nui, desenvolvida para a profilaxia de rejeição de transplante renal (Rapamune[®]), tendo sido aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999. Atua também na inibição da proliferação de células linfóides e não linfóides. Estudos *in vitro* mostraram que a rapamicina suprime a proliferação de fibroblastos, células endoteliais, mastócitos e células miogênicas, assim como os linfócitos^{3,11,30,31}.

Possui característica de ser um agente hidrofóbico com baixa solubilidade em soluções aquosas, e com isto ser um ótimo candidato a obter efeitos locais sustentados.

A rapamicina inibe a proliferação das células musculares lisas da íntima (Figura 10), bloqueando a progressão do ciclo celular na transição G1/S, (portanto, ele é um agente citostático, e não citotóxico).

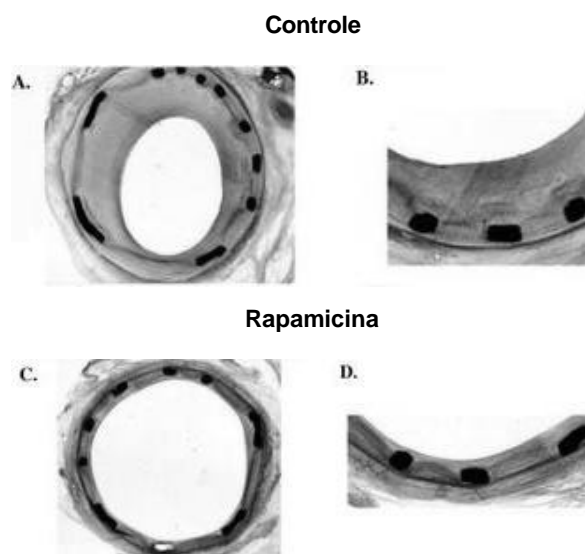


Figura 10 – Análise comparativa da hiperplasia intimal entre grupo controle e Rapamicina (Fonte: Suzuki et al.³¹).

Esta inibição ocorre devido à ligação da rapamicina a um receptor intracelular (FKBP12). Através de uma via desconhecida, os níveis da proteína p27^{kip1} são aumentados e a fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb) é inibida, levando à interrupção do ciclo celular na fase G1/S.

Gregory et al.¹¹ demonstraram que a administração intraperitoneal de rapamicina resultava numa inibição dose-dependente do estreitamento da íntima arterial, causado por lesão mecânica e auto-imune em ratos. Estudos subsequentes realizados por Poon et al.²⁵ e Marx et al.¹⁹, concluíram que a rapamicina inibia a proliferação das células musculares vasculares lisas em ratos e humanos, bloqueando a transição G1/S do ciclo celular, *in vitro*. Gallo et al.¹⁰ demonstraram que a terapia sistêmica com rapamicina reduzia significativamente a resposta proliferativa após angioplastia coronária em porcos (Figura 11).

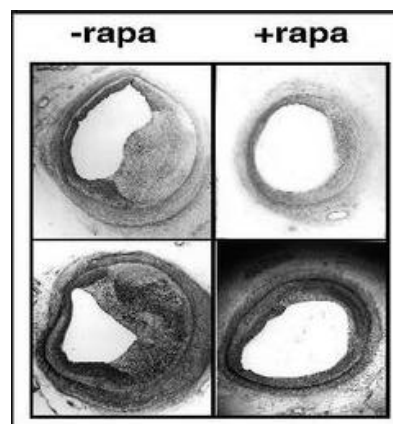


Figura 11 - Análise comparativa em coronárias de porcos mostrando a inibição da hiperplasia intimal. Figuras superiores: administração de 0,5 mg/kg IM por 3 dias antes da APTC; Figuras inferiores: administração de 0,25mg/kg IM por 14 dias pós APTC. (Adaptado de Marx e Marks¹⁸).

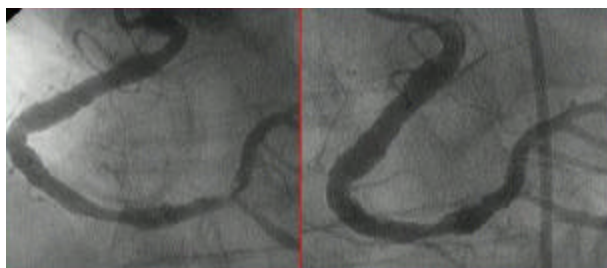
Sousa et al.³⁰ concluem que a droga parece ser efetiva e segura na prevenção da neoformação intimal quatro meses após APTC. Mourice et al.²⁰ (RAVEL study - **R**andomized study with the sirolimus coated BX **VE**LOCITY) lidera um estudo multicêntrico, levando a cardiologia intervencionista a uma nova era nos *stents* recobertos e na prevenção da reestenose.

Os critérios de inclusão clínicos e angiográficos dos pacientes estudados no RAVEL²⁰ são rigorosos, e incluem: presença de angina estável ou instável ou isquemia silenciosa; presença de uma única lesão; lesões oclusivas entre 50 e 100% do calibre arterial; os vasos acometidos devem possuir diâmetro entre 2,5 e 3,5 mm; lesões que podem ser cobertas por um *stent* de 18 mm; uso prévio de ticlopidina ou clopidogrel durante dois meses. Já os critérios de exclusão são: estenose maior ou igual 50% na

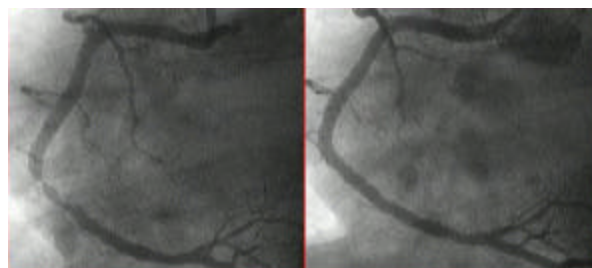
coronária esquerda; lesão de óstio; evidência angiográfica de presença de trombo dentro da lesão; lesões calcificadas; prévio tratamento com outros mecanismos além do balão de angioplastia; fração de ejeção menor ou igual 30%; qualquer IAM que precede 72h, a menos que CK e CKMB estejam abaixo do normal; lesão envolvendo uma bifurcação com um dos ramos desta possuindo uma lesão maior ou igual a 2,5 mm que necessite de um *stent*.

O estudo randomizado e duplo-cego da Rapamicina (Sirolimus) – RAVEL²⁰, relatou que a taxa de reestenose em *stents* cobertos com a rapamicina foi de 0% em relação aos 26% no grupo controle, cujos *stents* eram descobertos (Figura 12). Além disso, em outros estudos não foram observados casos de morte, IAM e trombose subaguda após a realização deste procedimento.

Estenose focal



Estenose difusa



Estenose proliferativa

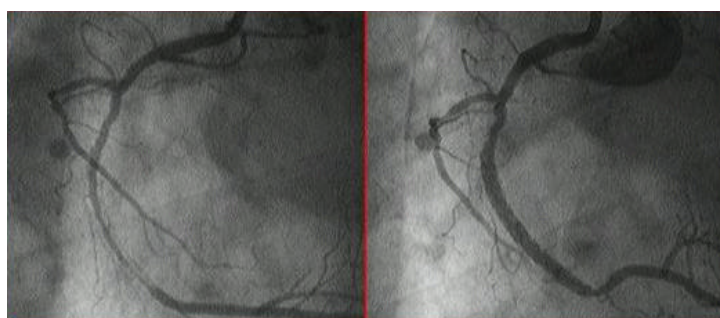


Figura 12 - Resultados do uso da Rapamicina – Pré intervenção (fotos da esquerda) e um mês pós Rapamicina (fotos da direita) (Adaptado de RAVEL²⁰).

A dose usada no *stent* coronariano equivale apenas a 3% (180µg) da Rapamune® (Rapamicina) na dose oral diária.

Através deste estudo (RAVEL⁽²⁰⁾) mostrou-se pela primeira vez completa eliminação de reestenose após a colocação de *stents* recobertos com rapamicina (em seres humanos).

Complicações a longo prazo do uso do *stent* recoberto por drogas

As complicações deste tipo ainda não foram conhecidas. Estudos em animais mostram uma cicatrização incompleta que aponta para um perigo potencial de trombose tardia. Em relação à

Rapamicina, este risco parece ser pequeno.

Teoricamente, todas as complicações potenciais relatadas às drogas específicas podem ocorrer. Porém, a concentração sistêmica destas drogas é extremamente baixa ou não mensurável, sendo assim muito improváveis de ocorrer.

CONCLUSÃO

Stents recobertos por drogas representam um dos campos mais promissores na cardiologia intervencionista. Entretanto, inúmeras questões não respondidas devem ser resolvidas antes de determinar o seu potencial. Espera-se com entusiasmo que as pesquisas atuais e futuras atinjam este objetivo.

Diversas drogas sistêmicas têm sido testadas

e utilizadas na tentativa de prevenir completamente a reestenose pós APTC. Porém, os resultados obtidos até então, foram insatisfatórios para tal objetivo, com exceção da Rapamicina, um fármaco de liberação local que tem se revelado muito eficaz em seus recentes estudos.

Novas tecnologias estão por vir e terão de provar efetividade na rotina diária de pacientes como os que possuem lesões extensas, vasos pequenos, oclusão crônica, bifurcação e IAM.

Os achados em relação a Rapamicina, a droga mais eficaz atualmente na prevenção da reestenose pós APTC, entretanto, precisam ser confirmados por extensos e randomizados estudos clínicos, que serão capazes de definir o impacto real desta estratégia no tratamento desta condição muito grave.

Santos Filho EF, Abdo GL, Orel M, Gun C. Prevention of restenosis after coronary angioplasty: myth or reality? Rev Med (São Paulo) 2002 jan./dez.;81(1/4):31-41.

ABSTRACT: Coronary Artery Disease is a major cause of death in men and women in industrialized nations. It is known that these deaths are mainly caused by coronary artery arteriosclerosis. The most effective therapeutic technique for obstructive arteriosclerosis is the Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) with or without stent implantation. However, this therapy has some limitations on its success, because the main complication (restenosis) after stent implantation which occurs in 30-50% of all the clinical cases. Several drugs have been tested to prevent the restenosis, but the success was not achieved compared to the obtained restenosis rate. These drugs can be divided in two groups, consisting in systemic and local action. The ones with systemic action did not present satisfactory results, once the rates shown were between 9,5 and 40% in prevention of restenosis. The local action drugs using a coated stent with local drug delivery, have significant results. The principal drugs from this group include Rapamycin and Paclitaxel, which obtained important results to prevent neointimal hyperplasia, with 4% restenosis rate. Rapamycin, through the inhibition of smooth muscle cells proliferation, has a main role in the prevention of neointimal hyperplasia, which is confirmed in randomized and blinded studies (RAVEL), showing a restenosis rate never achieved in interventional cardiology – 0%. In spite of these promising results, there is need to extend clinical trials, so that we can define the real effectiveness of this drug in prevention of restenosis after PTCA.

KEYWORDS: Coronary disease/prevention & control; Coronary disease/mortality; Coronary disease/therapy; Coronary arteriosclerosis; Angioplasty, balloon/methods; Immunossuppressive agents/therapeutic use.

REFERÊNCIAS

1. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Cardiopatía coronariana. In: Cecil - medicina interna básica. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.52-3.
2. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96:636-45.
3. Cao W, Mohacsi P, Shorthouse R, Pratt R. Effects of rapamycin on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. *Transplantation* 1995;59(3):390-5.
4. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):557-61.
5. Cournand A F, Rangers HS. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 46:462.
6. Drachman DE, Edelman ER, Seifert P. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(7):2325-32.
7. Farb A, Heller PF, Shroff S, Cheng L. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation* 2001;104:473-9.
8. Farmer J A Jr, Gotto AM. Dislipidemia e outros fatores de risco de doença arterial coronária. In: Braunwald E. Tratado de medicina cardiovascular. São Paulo: Roca; 1999.
9. Gallo RG, Padurean A, Toschi V, Bichler J. Prolonged thrombin inhibition reduces restenosis after balloon

- angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 1998;97:581-8.
10. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*. 1999;99(16): 2164-70.
 11. Gregory CR, Huie P, Bilingham ME, Morris RE. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. *Transplantation* 1993;55(6):1409-18.
 12. Gruentzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
 13. Heldman AW, Cheng L, Jenkins M, Heller PF. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001;103:2289-95.
 14. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7):1969-76.
 15. Imanishi T, Arita M, Tomobuchi Y. Effects of locally administered argatroban on restenosis after balloon angioplasty: experimental and clinical study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:800-6.
 16. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the coronary angioplasty amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):592-9.
 17. Lincoff AM, Topol EJ. Técnica de cateterização intervencional. In: Braunwald E. *Tratado de medicina cardiovascular*. São Paulo: Roca; 1999.
 18. Marx SO, Marks AR. The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104:852-5.
 19. Marks SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin – FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in VSMC. *Circ Res* 1995;76(3):412-7.
 20. Morice M, Serruys P, Sousa J, Fajadet J, Perin M, Hayashi E, et al. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery lesions. *Eur Heart J* 2001. [Abstract].
 21. Mulder HJGH, Bal ET, Jukema JW. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). *Am J Cardiol* 2000;86:742-6.
 22. Nazetta HE, Moreira WS. Reestenose de artéria coronária após angioplastia e outros procedimentos intervencionistas. In: Porto CC. *Doenças do coração*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.672-7.
 23. O'Keefe JH, Stone GW, McCallister BD, Maddex C. Lovastatin plus probucol for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77:649-52.
 24. Park S W, Lee CW, Kim HS. Effects of cilostazol on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2000;86:449-503.
 25. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badiman JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits VSMC migration. *J Clin Invest* 1996;98:2277-83.
 26. Park SJ. The Asian paclitaxel eluting stent clinical trial (ASPECT) 2001. Available from: URL: <http://www.theheart.org>.
 27. Rodés J, Côté G, Lespérance J. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol. *Circulation* 1998;97:429-36.
 28. Sekiya M, Funada J, Watanabe K, Miyagawa M, Akutsu H. Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis. *Am J Cardiol* 1998;82:144-7.
 29. Serruys PW, Liujten HE, Beatt K J, Genkens R, de Feyter PJ, van den Brand M, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1,2,3 and 4 months. *Circulation* 1988;77:361-71.
 30. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, Seixas AC. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus - coated stents in human coronary arteries. *Circulation* 2001;103(2): 192-5.
 31. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001;104: 1188-93.